

VERGLEICH DER SÄUREREDUKTION
DURCH H_2 -REZEPTORENBLOCKER
MIT VERSCHIEDENEN VAGOTOMIEFORMEN
UNTERSUCHUNGEN AM RATTENMAGEN

WOLFGANG SINN

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.F.Holle)

VERGLEICH DER SÄUREREDUKTION
DURCH H_2 -REZEPTORENBLOCKER
MIT VERSCHIEDENEN VAGOTOMIEFORMEN
UNTERSUCHUNGEN AM RATTENMAGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Sinn
aus Bayreuth - Oberfranken

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Bauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.1981



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
A. Historischer Überblick	1
B. Physiologische Grundlagen	4
II. Problemstellung	9
III. Material und Methode	10
1. Scheinoperation als Kontrolle	11
2. SPV mit Pyloroplastik	11
3. SPV nach BAPAT	12
4. Trunkuläre Vagotomie mit Pyloroplastik	13
5. Cimetidine	13
6. Shay Präparation	14
7. Sekretionsanalyse	15
8. Statistische Methoden	16
IV. Ergebnisse	18
1. Volumen des Magensaftes	18
2. pH des Magensaftes	19
3. Gesamtazidität	19
V. Diskussion	21
VI. Zusammenfassung	23
VII. Tabellen und Abbildungen	24
VIII. Literatur	34
IX. Lebenslauf	39

I. Einleitung

A. Historischer Überblick

Die Geschichte der medikamentösen Ulkustherapie reicht bis in das Altertum zurück. CELSUS (9) schrieb im 1. nachchristlichen Jahrhundert über die Magendiät:

"Wenn der Magen mit einem Geschwür behaftet ist, soll leichte und gleitfähige Nahrung verwendet werden, alles Scharfe und Saure soll man meiden". Diese Lehren wurden von den Mönchsschulen im Mittelalter übernommen und sind bis heute Bestandteil des Volksglaubens geblieben.

Ein tieferes Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge erlangte man erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts.

1910 wurde von ACKERMANN (2) in Deutschland und von Sir Henry DALE in London (11) erstmals Histamin als Gewebshormon beschrieben. Es dauerte weitere 10 Jahre bis POPIELSKI im Histamin einen "mächtigen Erreger der Magendrüsen" erkannte (31). 1938 bezeichnete McINTOSH Histamin als "local common mediator for physiological stimulation of gastric acid secretion" (22). Ab 1940 wurden bei allergischen Erkrankungen Antihistaminika, die inzwischen entwickelt worden waren, eingesetzt.

Von diesen Präparaten war bekannt, daß sie mit Histamin um spezifische Rezeptoren konkurrieren. Diese nicht näher definierten Rezeptoren wurden von ASH und SCHILD als Histamin- H_1 -Rezeptoren bezeichnet (3). Eine Säure-

hemmung durch diese Histamin- H_1 -Rezeptorenblocker war jedoch nicht möglich. Es konnten daher weitere Histamin-Rezeptoren postuliert werden, nach denen in der Folgezeit geforscht wurde. Durch systematische Abwandlung des Histaminmoleküls konnten schließlich BLACK und Mitarbeiter 1972 die Histamin- H_2 -Rezeptoren im Magen charakterisieren (7). Mit der von ihm gefundenen Substanz konnte erstmals selektiv die Histaminwirkung auf den Magen-Darm-Trakt aufgehoben werden. Die Histamin- H_2 -Rezeptoren sind zwischenzeitlich in die klinische Therapie eingeführt. Die im Versuch verwendete Substanz ist CIMETIDINE (Tagamet^R).

Die operative Ulkustherapie hat heute eine 100-jährige Geschichte. Bereits im Januar 1882 veröffentlichte RYDIGIER in der Berliner klinischen Wochenschrift eine am 21. November 1881 erfolgreich durchgeführte Ulkusektomie eines intrapylorischen Ulkus und erntete dafür heftige Ablehnung. Die weitere Entwicklung wurde vor allem durch resezierende Verfahren geprägt. Von den von der Karzinomchirurgie herkommenden und vom Prinzip her durch C.T.BILLROTH entwickelten Resektionsverfahren wurden zahlreiche Varianten sowohl der BI-Methode als auch der BII-Methode in die Ulkustherapie übernommen. Die Therapie zu dieser Zeit war von rein mechanistischen Vorstellungen getragen. Es wurde, wie in der Karzinomchirurgie üblich, einfach der erkrankte Magenabschnitt

wie z.B. Stenose oder Ulkus entfernt. Erst 1917 führte FINSTERER die "große Magenresektion" in die chirurgische Therapie ein. Ziel dieser, einer 2/3-Resektion entsprechenden Operation war es, durch Entfernung des Antrums und die Verkleinerung der Sekretionsfläche des Magens eine bleibende Ulkusheilung zu erreichen. Wegen der hohen Letalität dieser Operationen wurden zu Beginn des Jahrhunderts organerhaltende Eingriffe in der Ulkuschirurgie bevorzugt. Wiederum von der Karzinomchirurgie ausgehend, wurden Gastroenterostomien und Umgehungsanastomien vor allem in den angloamerikanischen Ländern Standardverfahren in der chirurgischen Therapie des Magenulkus.

Erst Mitte des Jahrhunderts wurden durch L.R.DRAGSTEDT neue Perspektiven in der chirurgischen Versorgung von Ulcera eröffnet. Auf der Grundlage der damaligen allgemein bekannten physiologischen Kenntnisse und nach langjährigen eigenen Forschungen über die Pathophysiologie des Ulkusleidens hat er erstmals 1943 den entscheidenden Schritt gewagt, seine Erkenntnisse bei einer Operation am Menschen anzuwenden. Diese Entscheidung fiel ihm sicherlich um so leichter, da der Patient die ihm empfohlene Magenteilresektion abgelehnt hatte (12).

Der entscheidende Schritt von der symptomatischen zur funktionellen Therapie war damit getan. In der Folgezeit wurden zahlreiche Varianten in Kombination mit

den verschiedensten Pyloroplastiken ausgeführt. Die letzte physiologisch begründete Variante in der chirurgischen Behandlung der Ulkuskrankheit wurde 1964 von F.HOLLE angegeben (17,18). Hatte man mit den bisherigen Methoden der trunkulären oder der gastraln Vagotomien mit der Säurereduktion auch gleichzeitig einen Verlust an Magenmotilität, so konnte bei der von HOLLE angegebenen Variante, bei der nur noch das säurebildende Areal von Corpus und Fundus denerviert wird, eine wesentlich stärkere Magenmotilität erhalten werden. Da jedoch selbst bei dieser Methodik das Problem der Entleerungsstörungen noch nicht befriedigend gelöst war, wurde wiederum von HOLLE die "form- und funktionsgerechte Pyloroplastik" entwickelt und ist zusammen mit der SPV zu dem Standardverfahren in der Behandlung von Gastroduodenalulcera geworden.

B. Physiologische Grundlagen

Histamin dient als Mediatorsubstanz zur Erregung der Magensaft produzierenden Zellen in der Magenschleimhaut. Diese Wirkung kann durch die Applikation von Histamin- H_2 -Rezeptorenblockern antagonisiert werden. Diese Säureproduktion kann somit wirksam beeinflusst werden. Diese Substanzen hemmen den H_2 -Rezeptor der Belegzelle kompetitiv, d.h. sie konkurrieren dosisabhängig mit dem Histamin um den Rezeptor (1). Die den

Rezeptor blockierende Substanz verbindet sich dabei reversibel mit dem Rezeptor, löst aber keine Säureproduktion in der Zelle aus, d.h. die Substanz entwickelt keine "Intrinsic activity".

Unter den H_2 -Rezeptorenblockern hat CIMETIDINE den breitesten klinischen Einsatz gefunden. Es besetzt auf Grund seiner chemischen Ähnlichkeit mit dem Histamin dessen Schlüsselposition, den Rezeptor an der Zellwand. Da jedoch neben Histamin auch durch Gastrin und Acetylcholin die Säureproduktion der Zelle angeregt wird, können weitere Rezeptoren (Gastrin, Acetylcholin) postuliert werden (Abb.1). Man stellte jedoch fest, daß nach Gabe von CIMETIDINE die Gastrinempfindlichkeit der Zelle ähnlich wie die Histaminempfindlichkeit herabgesetzt wird, also auch der Gastrinrezeptor blockiert wird (27,28). Anders verhält es sich mit der durch Acetylcholin stimulierten Sekretion. Unter CIMETIDINE-Medikation nimmt zwar die durch den Vagus stimulierbare Säureproduktion ab, jedoch ist eine vollständige Hemmung nur durch den zusätzlichen Einsatz von Anticholinergika zu erreichen (14,30). Somit werden, wenn auch unterschiedlich stark, alle drei klassischen Sekretionsmechanismen gehemmt.

Vom Rezeptorenmodell der Parietalzelle (Abb.1) wäre als "pharmakologische Vagotomie" die Ausschaltung bzw. Hemmung des Acetylcholins denkbar. Dies kann durch Anticholin-

ergica wie z.B. Methanthelinbromid (Vagantin^R) erreicht werden (21). Die Indikation wird jedoch durch die zahlreichen Kontraindikationen und Nebenwirkungen stark eingeschränkt. Des weiteren zeigen bislang veröffentlichte Studien kontroverse Ergebnisse, so daß die Wirkung als nicht gesichert angesehen werden muß (24,25).

Einen neuen Ansatz bietet möglicherweise die Substanz PIRENZEPIN, die als selektiver Antagonist des Acetylcholins am Rezeptor der Mägen- und Darmwand angesehen werden darf (10).

Weitere Möglichkeiten der medikamentösen Ulkustherapie liegen in der Verwendung von Antacida, Carbenoxolon-Na und Psychopharmaka. Diese Medikamente greifen jedoch nicht direkt in den Sekretionsmechanismus ein und erscheinen aus diesem Grund für einen direkten Vergleich mit den Techniken der Vagotomie nicht geeignet.

Ähnlich reduzierte Säurewerte wie durch H₂-Rezeptorenblocker werden durch die Unterbrechung sekretorischer Äste des Nervus vagus erzielt (adäquate SPV nach HOLLE). Wesentlicher Faktor für die globale Reduktion der Sekretionsleistung der Belegzelle ist hierbei der durch die Vagotomie erreichte Mangel an Acetylcholin (4). Die Belegzelle spricht zwar nach diesem Eingriff noch auf humorale Faktoren (Gastrin) und pharmakologische Reize (Histamin, Pentagastrin) an, sie reagiert jedoch mit

einer geringergradigen Säureausschüttung als vor der Vagotomie (5). Um sie möglichst niedrig zu halten, muß mit einer Pyloroplastik kombiniert werden (17,18,19,20). Diese Aspekte wurden von verschiedenen Autoren bereits tierexperimentell an der Ratte überprüft. Meistens handelte es sich dabei um trunkuläre (TV) oder selektiv-gastrale (SV) Vagotomien. Diese Techniken wurden mit gutem Erfolg, gemessen an der Säureproduktion, ausgeführt (23,34). Sekretorisch adäquate Vagotomien erfordern dabei die Kombination mit einer Drainageoperation. Dies ist nicht nur aus Gründen der Stase und der dadurch entstehenden Retentionsmagen wichtig (16), sondern auch wegen der durch die starke Antrumdehnung ausgelösten Gastrin-freisetzung und der damit verbundenen Säuresekretion.

Dies war am Tiermodell der Ratte bei den bisher durchgeführten selektiv proximalen Vagotomien (SPV) nicht erforderlich, da diese sich nur auf die Durchtrennung der beiden von den Vagusstämmen ausgehenden cardianahen Corpusäste beschränken (6). Diese Operation brachte zwar keine wesentlichen Motilitätsverluste und damit keine Entleerungsstörungen mit sich, die erreichte Reduktion der Säureproduktion war jedoch ungenügend. Ursache hierfür dürfte eine inkomplette Denervierung des säurebildenden Areals der Magenschleimhaut sein.

Die Bedingung der vollständigen Vagotomie wird am besten durch die adäquate SPV erfüllt (17,18,19,20). Sie be-

deutet eine gezielte Denervierung belegzellnahe im Fundus-Corpus-Bereich unter Schonung aller im kleinen Netz zum Antrum, zur Leber und zum Ganglion coeliacum verlaufenden Nerven und Gefäßstrukturen. Um nach Möglichkeit die zentrale Phase der Säuresekretion vollständig auszuschalten, ist es nötig, bis zum kaudalen Grenzast im Grenzbereich von Corpus und Antrum zu voagotomieren (Abb.2 Nr.4), da sich hier noch reichlich Belegzellen finden (36). Dadurch entsteht ein Motilitätsverlust, der zur Vermeidung von Stase und Retention zur Kombination mit einer Pyloroplastik zwingt.

II. Problemstellung

Ein direkter Vergleich der beschriebenen konservativen und operativen Möglichkeiten zur Säurereduktion am Tiermodell liegt bisher noch nicht vor. In der vorliegenden Arbeit soll, bezogen auf die Säurereduktion, die Leistungsfähigkeit der nichtresezierenden selektiven Methoden wie der adäquaten SPV nach HOLLE und der von BAPAT (6) beschriebenen selektiven Vagotomie an der Ratte verglichen werden.

Diesen nichtresezierenden operativen Methoden wird die Säurehemmung durch H_2 -Rezeptorenblocker (CIMETIDINE) gegenübergestellt.

In den bisher beschriebenen Vagotomien an der Ratte wurde der Grad der Säurereduktion immer direkt im Anschluß an den Eingriff ermittelt (6, 34). Die sich ergebenden endgültigen Sekretionsverhältnisse blieben unberücksichtigt. Um diese Möglichkeit beurteilen zu können, wurde die Sekretionsanalyse erst 3 Wochen nach dem Eingriff durchgeführt.

III. Material und Methode

Zu den Experimenten wurden männliche, drei Monate alte und ca. 350 g schwere Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Die unter normalen Laborbedingungen (regelmäßiger Tag/Nacht-Rhythmus, konstante Temperatur) gehaltenen Tiere hatten bis 2 Tage vor dem operativen Eingriff freien Zugang zu Futter (Altromin) und Wasser.

Zwei Tage präoperativ wurden die Tiere zur Vermeidung von Koprophagie auf Gitterroste gesetzt. In dieser Zeit wurde bei Wasser ad libitum die Nahrung entzogen.

Zur Einleitung der Narkose wurden die Tiere in ein geschlossenes Glasgefäß mit äthergetränkter Zellstoffunterlage gesetzt. Da bei Äthernarkosen der Atemstillstand immer vor dem Herzstillstand eintritt, konnte bei zu stark narkotisierten Tieren durch Thoraxkompression die Spontanatmung wieder hergestellt werden. Die narkotisierten Tiere wurden an den Bauchdecken rasiert, auf eine sterile Unterlage gelegt und die Extremitäten mittels Heftpflaster am Labortisch fixiert. Nach Eröffnung des Peritoneums wurde die Narkose durch Einbringen von 15 mg/kg KG Nembutal^R in wässriger Lösung i.p. aufrecht erhalten. Mit dieser Dosierung konnte bis zu einer Stunde operiert werden.

Nach dem Eingriff wurden die Tiere weiterhin drei Tage lang zur Vermeidung von Koprophagie auf Gitterrosten gehalten. Währenddessen erhielten sie täglich Elektrolytlösungen

subcutan injiziert. Vom vierten Tag an hatten die Ratten wieder freien Zugang zu Futter und Wasser.

Die Tiere wurden in 5 Versuchsgruppen eingeteilt:

1. Scheinoperation als Kontrolle (n=20)

Durch eine mediane Laparotomie wurde unter sterilen Kautelen das Abdomen eröffnet. Der Magen wurde etwa 15 Minuten lang entsprechend einer SPV manipuliert und kurzfristig, ohne die Gebilde des kleinen Netzes dabei zu verletzen, um 180° gedreht. Diese Rotation des Magens bietet bei der Ratte keine Schwierigkeiten. Abschließend wurde das Abdomen zweischichtig mit Dexon und monofilem Kunststoff-Faden (4.0) verschlossen.

2. SPV mit Pyloroplastik (SPV+Pyl.) (n=20)

Die Abdomeneröffnung wurde wie unter 1.) beschrieben ausgeführt. An der kleinen Kurvatur des Magens wurde der linke Vagusstamm mit Hilfe eines Präpariermikroskops aufgesucht. Anschließend wurden unter Schonung der antralen Innervation die Gebilde des kleinen Netzes zwischen Einzelligaturen (Seide 5.0) durchtrennt und somit die kleine Kurvatur skelettiert. Nach Durchtrennen des Ligamentum gastrolienale wurde der Magen um 180° gedreht und die Dorsalfläche dargestellt. An der Hinterwand wurde ebenfalls unter Schonung der antralen

Innervation nach Aufsuchen des rechten Vagusstammes die kleine Kurvatur skeletiert. Feine Vagusäste der Kardia, die zum Vormagen ziehen, wurden anschließend noch durchtrennt. Nach Reposition des Magens in die normale anatomische Lage wurde der Pylorus aufgesucht. Da in Vorversuchen ohne eine Drainageoperation eine erhebliche Stase festgestellt wurde (16), wurden durch eine ca. 0,5 cm lange Längsinzision der Pyloruswand alle Schichten bis auf das Lumen durchtrennt. Der Pylorus wurde dann einschichtig quer vernäht (Seide 5.0) (Pyloroplastik nach Heinicke-v.Mikulicz-Weinberg). Zur Sicherung der Naht wurde ein Teil des Omentum majus auf die Nahtstelle aufgesteppt. Das Abdomen wurde, wie oben beschrieben, verschlossen.

3. SPV nach BAPAT (n=20)

Die Laparotomie wird wie unter 1.) beschrieben durchgeführt. Dann wurde mit Hilfe des Präpariermikroskops der linke Vagusstamm aufgesucht und bis zum Abgang des kardioösophagealen Zweiges verfolgt. Dieser wurde dann zwischen Einzelligaturen (Seide 5.0) durchtrennt (Abb.2 Nr.3). Nach Durchtrennung des Ligamentum gastrolienale wurde der Magen gedreht und die Dorsalfläche dargestellt. Dann wurde der rechte Vagusstamm aufgesucht und ebenfalls der kardioösophageale Ast ligiert (Abb.3, Nr.3). Das Abdomen wurde wie oben beschrieben verschlossen.

Im Gegensatz zu der von BAPAT beschriebenen Methode wurden die nach Stimulation erreichten postoperativen Säurewerte nicht direkt im Anschluß an den Eingriff, sondern 3 Wochen postoperativ gemessen und die stimulierten Säurewerte durch die von SHAY 1945 beschriebene Methode ermittelt (35).

4. Trunkuläre Vagotomie mit Pyloroplastik (TV+Pypl.) (n=20)

Die Eröffnung des Abdomens wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Dann wurde der linke Hauptstamm des Nervus vagus an der linken Seite der Speiseröhre, wo er leicht zu finden ist, mit dem Präpariermikroskop aufgesucht und durchtrennt. Der rechte Vagusstamm ist meist schwieriger aufzusuchen. Es ist am einfachsten, alle rechts des Ösophagus liegenden Gebilde bis zur Arteria epigastrica zu durchtrennen. Die Arterie soll dabei aber unverletzt bleiben. Eine Komplikation dieser Operation ergibt sich aus der topographischen Nähe des Diaphragmas. Durch intraoperativ gesetzte Läsionen kam es in einigen Fällen zu einem Pneumothorax.

Im Anschluß an diese Präparation erfolgte dann wie oben beschrieben die Pyloroplastik.

5. Cimetidine

Drei Wochen nach Durchführung einer wie unter 1.) beschriebenen Laparotomie erhielten die Tiere 21 Tage lang

40 mg/kg/Tag Cimetidine oral im Trinkwasser verabreicht. Cimetidine wurde dabei in Wasser gelöst in einer Konzentration von 100 mg/100 ml verabreicht. Bei konstanten Laborbedingungen kann von einer in etwa gleichmäßigen Wasseraufnahme von ca. 35 ml pro Tag ausgegangen werden.

Zur Ermittlung der Wirkdosis von Cimetidine an der Ratte wurde in einem Vorversuch Wasser mit unterschiedlichen Cimetidine-Konzentrationen verabreicht. Dabei zeigte sich, daß ab einer Konzentration von 80 mg/100 ml keine weitere Säurereduktion zu erzielen war. Um die Aufnahme der erforderlichen Hemmdosis zu garantieren, wurde eine Konzentration von 100 mg/100 ml gewählt (26).

6. Shay-Präparation

Alle Tiere dieser 6 Versuchsgruppen wurden nach dem Eingriff 3 Wochen unter normalen Laborbedingungen gehalten. Zwei Tage vor den abschließenden Untersuchungen wurden sie zur Vermeidung von Koprophagie auf Gitterroste gesetzt. Während dieser Zeitspanne hatten die scheinoperierten und vagotomierten Tiere freien Zugang zu Wasser, die Cimetidine-Tiere freien Zugang zu Cimetidine-Wasser mit obiger Dosierung.

Nach 2 Tagen wurde eine Pylorusligatur nach SHAY vorgenommen. Das Abdomen wurde dazu in Äthernarkose durch einen 2 cm langen Schnitt eröffnet, der Pylorus mit

Seide (5.0) unterbunden (13) und das Abdomen anschließend zweischichtig verschlossen. Zur Säurestimulation wurde den Tieren dann 2 mg/kg KG Histamin subcutan injiziert (8). 3 Stunden später wurden die Tiere durch eine Überdosis Äther getötet. Nach Abdomeneröffnung wurde der Magen freipräpariert und am Duodenum sowie an der Kardia ligiert. Nach der Entnahme des Magens wurde durch eine Stichinzision der Magensaft in einem graduierten Meßzylinder aufgefangen und die Volumina aufgezeichnet.

7. Sekretionsanalyse

Der wesentliche Parameter für die Säuresekretion des Magens ist die H^+ -Ionen-Sekretion pro Zeiteinheit ($\mu\text{mol/h}$). Im Versuch wurde über 3 Stunden der Magensaft der Tiere gesammelt. Der nach Mageneröffnung gewonnene Magensaft wurde nicht zentrifugiert, da von der Voraussetzung ausgegangen wurde, daß der Magensaft in seiner Acidität als eine Einheit zu betrachten sei. Daher wurde auf eine Separation von eiweißhaltigen Puffer-substanzen aus dem Magensaft verzichtet. Da sich die H^+ -Ionen-Konzentration nicht direkt messen läßt, wurde zunächst mit Hilfe einer Glaselektrode der pH-Wert ermittelt. Die aus diesem Wert mit der Gleichung $\text{pH} = -\log H^+$ errechneten Säuremengen müssen mit einem Faktor F, der die Anzahl der Wasserstoffionen in Abhängigkeit vom pH-Wert angibt, multipliziert werden.

Der jeweilige F-Wert kann der Tabelle von MOORE (29) entnommen werden. Die insgesamt sezernierte H^+ -Ionen-Menge errechnet sich demnach aus der Formel:

$$H^+ (\mu\text{mol}/3h) = F (\mu\text{mol}/\text{ml}) \cdot \text{Volumen (ml)}$$

8. Statistische Methoden (32)

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben. Bei dieser Prüfung wird vorausgesetzt, daß die Varianzen (s^2) in beiden Gruppen gleich, d.h. die beobachteten Unterschiede von s_1^2 und s_2^2 also nur zufällig sind:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad \text{nicht signifikant.}$$

Das Prüfmaß "t" folgt einer Verteilung, der sogenannten t-Verteilung, deren kritische Punkte tabelliert sind. Diese Verteilung hängt von der Anzahl der Freiheitsgrade ab. Sie betragen im unpaarigen Fall $n_1 + n_2 - 2$. Die t-Verteilung ist der Normalverteilung sehr ähnlich und konvergiert mit wachsenden Freiheitsgraden auch schnell gegen diese.

Die zur Auswertung benötigten Parameter berechnen sich wie folgt:

Fallzahl:	n
Mittelwert:	$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i$
Summe der Abweichungsquadrate SAQ:	$\begin{aligned} \text{SAQ} &= (x_i - \bar{x})^2 \\ &= x_i^2 - \frac{\sum x^2}{n} \end{aligned}$
Standardabweichung:	$s_x = \sqrt{\frac{\text{SAQ}}{n-1}}$
der mittlere Fehler des Mittelwertes SEM:	$\text{SEM} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

Es werden immer zwei Gruppen von Meßwerten durch den Test verglichen, um mögliche signifikante Unterschiede zu erfassen. Der Wahrscheinlichkeitsfaktor P wurde in der Tabelle (32) nachgeschlagen. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem P von $< 0,05$ angenommen.

IV. Ergebnisse

Von den ursprünglich 100 Versuchstieren überlebten 75 Tiere. Postoperativ starben 13 Tiere, 12 Tiere mußten nach der Shay-Präparation ausgesondert werden, da sich im Magen wesentliche Reste von Futter oder Kot fanden. Diese Tiere sind in den nachfolgenden Tabellen nicht berücksichtigt.

In den graphischen Darstellungen wurde der mittlere Fehler des Mittelwertes SEM eingezeichnet.

Die 5 Versuchsgruppen wurden jeweils auf ihre Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe (a) und der SPV mit Pyloroplastik (b) geprüft. Dabei konnten folgende Aussagen gewonnen werden:

1. Volumen des Magensaftes

Der Mittelwert des Magensaftvolumens bei den scheinoperierten Tieren betrug $5,1 \pm 0,6$ ml. Von der operativen Gruppe hatte die SPV ein Volumen von $2,7 \pm 0,3$ ml, die Bapat'sche Operation $3,2 \pm 0,4$ ml und die trunkulären Vagotomien $6,0 \pm 0,3$ ml. Die Cimetidine-Tiere hatten ein Volumen von $4,8 \pm 0,3$ ml.

- a) Die größte Sekretionsmenge wurde erwartungsgemäß in der Kontrollgruppe gefunden. Bei den Cimetidine- und den trunkulär vagotomierten Tieren konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

- b) Die Signifikanzüberprüfung gegenüber der SPV mit Pyloroplastik ergab lediglich für die Bapat'sche Vagotomie keinen Unterschied.

2. pH des Magensaftes

Bei den scheinoperierten Tieren wurde ein mittlerer pH von $1,6 \pm 0,07$ gemessen. Tiere mit SPV hatten einen mittleren pH-Wert von $4,4 \pm 0,2$, nach Bapat operierte $3,9 \pm 0,4$ und trunkulär vagotomierte $2,5 \pm 0,6$. Cimetidine-Tiere hatten einen pH von $3,4 \pm 0,03$.

- a) Alle Versuchsgruppen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich.
- b) Auch hier keine Signifikanz der SPV mit Pyloroplastik gegenüber der Bapat'schen Vagotomie. Alle anderen Versuchsgruppen weisen signifikante Unterschiede zur SPV mit Pyloroplastik auf.

3. Gesamtacidität

Bei den scheinoperierten Tieren errechnete sich die produzierte Säuremenge während 3 Stunden Histaminstimulation mit $249 \pm 63,4 \mu\text{mol}$. SPV-Tiere zeigten eine durchschnittliche Gesamtacidität von $0,38 \pm 0,1 \mu\text{mol}$, nach Bapat operierte $17,95 \pm 11,6 \mu\text{mol}$ und trunkulär vagotomierte Tiere $43,5 \pm 11,7 \mu\text{mol}$. Bei den mit Cimetidin behandelten Tieren errechnete sich eine Säuremenge von $2,56 \pm 0,4 \mu\text{mol}$.

- a) Alle Versuchsgruppen unterscheiden sich signifikant von der Kontrollgruppe.
- b) Hier zeigt sich, daß die durch die SPV mit Pyloroplastik erreichte Reduktion der Gesamtacidität von keiner der Vergleichsgruppen erreicht werden konnte. Diese höhere Reduktion der SPV ist gegenüber allen Vergleichsgruppen signifikant.

V. Diskussion

Die im Tierversuch an der Ratte durchgeführte operative und pharmakologische Hemmung der Säureproduktion mittels Vagotomie bzw. Histamin- H_2 -Rezeptorenblockade führt zu einer signifikanten Reduktion der Magensäure.

Die Durchtrennung des Nervus vagus bewirkt eine Denervierung der sekretorisch aktiven Zellen der Magenschleimhaut. Dies führt zu einer Verminderung des Magensaftvolumens und vor allem zu einer Reduktion der H^+ -Ionen-Produktion. Die Folge hiervon ist die Reduktion in erster Linie der Acidität. Das Ausmaß der Säureproduktion hängt dabei davon ab, wie komplett der säurebildende Magenabschnitt denerviert wird. Dabei zeigt sich eine erhebliche Diskrepanz in der Gesamtacidität zwischen der SPV mit Pyloroplastik und der TV mit Pyloroplastik. Ausgehend von der Vorstellung, daß die Vagusstämme alle für die sekretorische Funktion wichtigen Nervenfasern führen, wäre von einer Unterbrechung des Vagusstammes (TV) die radikalste Art und Weise der vagalen Denervation der Schleimhautzellen zu erwarten. Die im Tierversuch gefundenen hohen Säurewerte sprechen jedoch gegen dieses Denkmodell. Es ist also daraus zu folgern, daß die Unterbrechung des Vagusstammes keine vollständige Denervierung der Belegzelle bewirkt. Bei der Technik der hohen Vagusligatur werden intramurale Ösophageale Äste (by-trunks), die mit den Hauptästen der Fundus- und Corpusinnervation anastomosieren, nicht erfaßt. Diese Verbindungen werden jedoch bei der distaler an-

setzenden, belegzellnahen SPV mit unterbrochen. Klinische Vergleichsstudien bei Ulcus-duodeni-Patienten bestätigen dies (4).

Das Modell einer inkompletten Vagotomie, wie sie im Versuch bei der Bapat'schen Vagotomie vorliegt, zeigt eine signifikant höhere Säuresekretion als die SPV. Der Eingriff war jedoch operationstechnisch wesentlich einfacher und deshalb auch schneller als die präparativ aufwendigere SPV mit Pyloroplastik durchzuführen. Die geringere Säurehemmung war hier von vornherein zu erwarten und konnte auch bestätigt werden. Da bei dieser Operationsmethode der inkompletten Vagotomie keine Stase auftritt, konnte auch im Gegensatz zu SPV und TV auf eine Drainageoperation verzichtet werden. Ganz deutlich zeigt sich hier, daß eine höhere Säurereduktion die Magenmotilität zu sehr schwächt und daher alle auf die Säurereduktion bezogenen Vagotomien mit einer Drainageoperation kombiniert werden sollten.

Bei den mit Cimetidine behandelten Tieren zeigte sich eine sehr gute Reduktion der Gesamtsäure. Diese wurde jedoch hauptsächlich über die Veränderung des Säuregrades bewirkt. Bei der geringen Volumenreduktion durch Cimetidine könnte es sich um eine für die Substanz typische Dissoziation der Wirkung an Beleg-, Haupt- und Nebenzellen handeln (1,15). Trotz der geringen Reduzierung der Magensaftmenge bewirkt die selektive Hemmung der Histamin- H_2 -Rezeptoren an der Belegzelle eine ausreichende Säurereduktion (28,33).

VI. Zusammenfassung

Eine Säurehemmung des Magens ist pharmakologisch und operativ zu erreichen. Als klinische Standardverfahren haben sich hierbei die Cimetidine-Therapie und die Vagotomie etabliert. In der vorliegenden Arbeit wurden im Tierversuch an der Ratte Vagotomievarianten sowohl untereinander als auch mit einer Kontrollgruppe und mit Cimetidine behandelten Tieren hinsichtlich der Säurereduktion nach Histaminstimulation verglichen.

Die Versuchsergebnisse zeigten bei allen behandelten Tieren eine signifikante Säurereduktion gegenüber der Kontrollgruppe. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß der operierte Magen nach SPV+Pypl. um den Faktor 100 weniger Magensäure als die Vergleichsvagotomien (TV+Pypl., SPV n.Bapat) und um den Faktor 10 weniger als die mit Cimetidine behandelten Tiere. Diese Resultate unterstreichen die klinische Beobachtung, daß die wirksamste Säurereduktion sowohl hinsichtlich des Ausmaßes als auch der Langzeitstabilität durch die SPV mit Pyloroplastik erreicht wird.

VII. Tabellen und Abbildungen

1. Graphische Darstellung der Ergebnisse

- a) Volumen des Magensaftes
- b) pH des Magensaftes
- c) Gesamtacidität

2. Abbildungen

Abb.1: Rezeptorenmodell der Parietalzelle

Abb.2: Ventralfläche des Magens

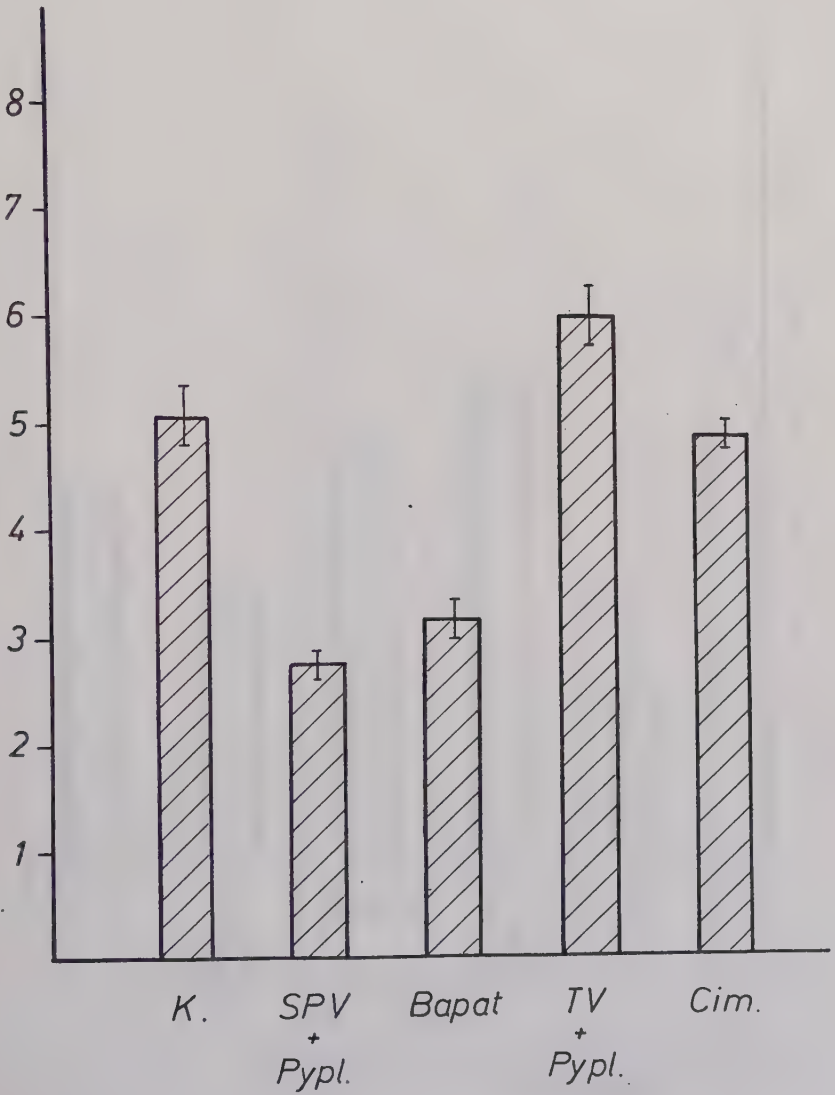
Abb.3: Dorsalfläche des Magens

Abb.2 und Abb.3 zeigen jeweils den Vagusverlauf zusammen mit den an der Ratte durchgeführten Vagotomieformen:

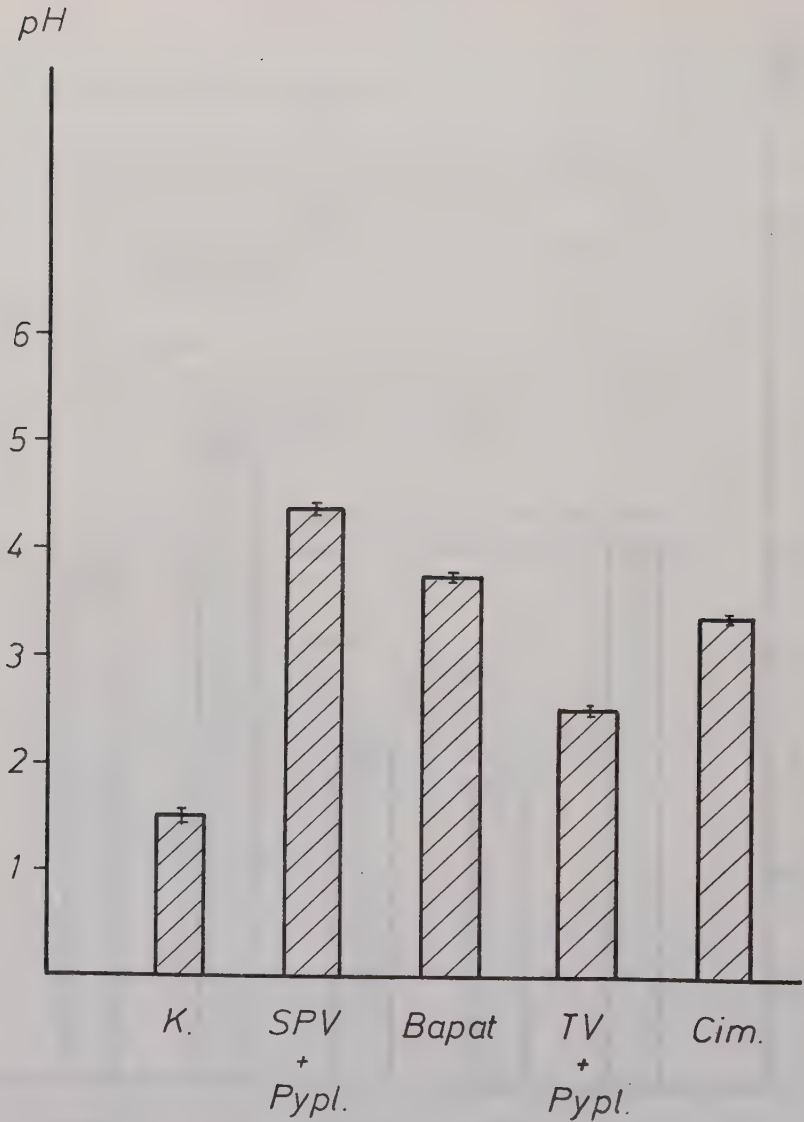
- (1) Trunkuläre Vagotomie
- (2) Selektiv gastrale Vagotomie
- (3) Selektiv proximale Vagotomie
mit Beschränkung auf die
cardianahen Corpusäste (n. Bapat)
- (4) Selektiv proximale Vagotomie

3. Ergebnistabellen

$\frac{ml}{3h}$

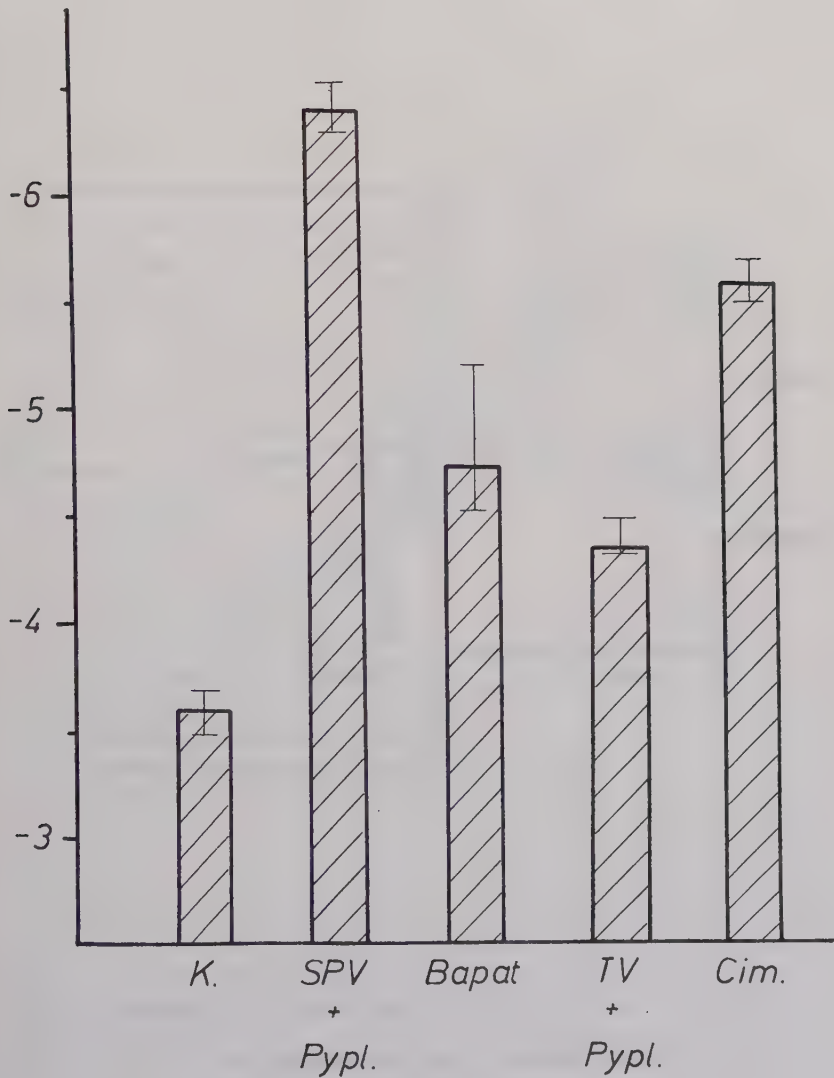


Graphische Darstellung der Ergebnisse
a) Volumen des Magensaftes



Graphische Darstellung der Ergebnisse
b) pH des Magensaftes

$\log \frac{\text{mol}}{3h}$



Graphische Darstellung der Ergebnisse
c) Gesamtsäuretitration

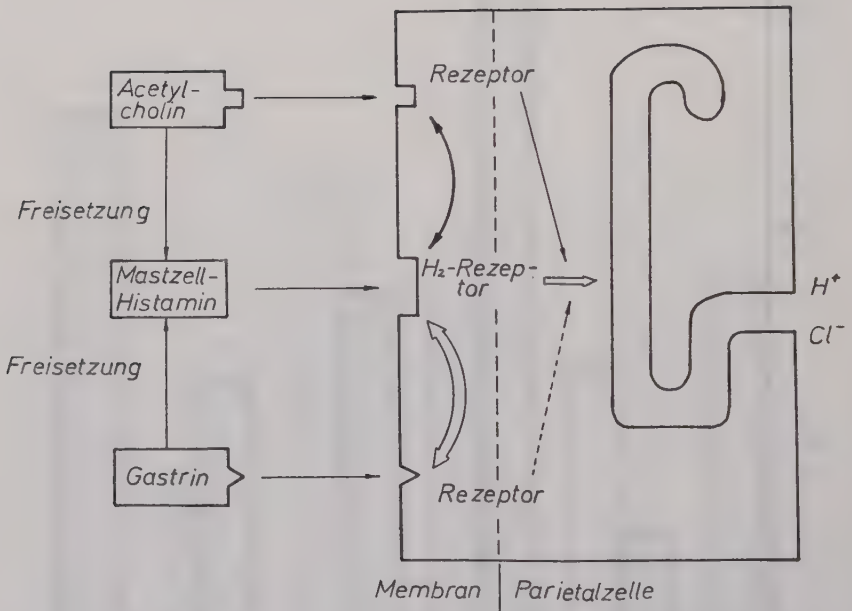


Abb.1: Rezeptorenmodell der Parietalzelle

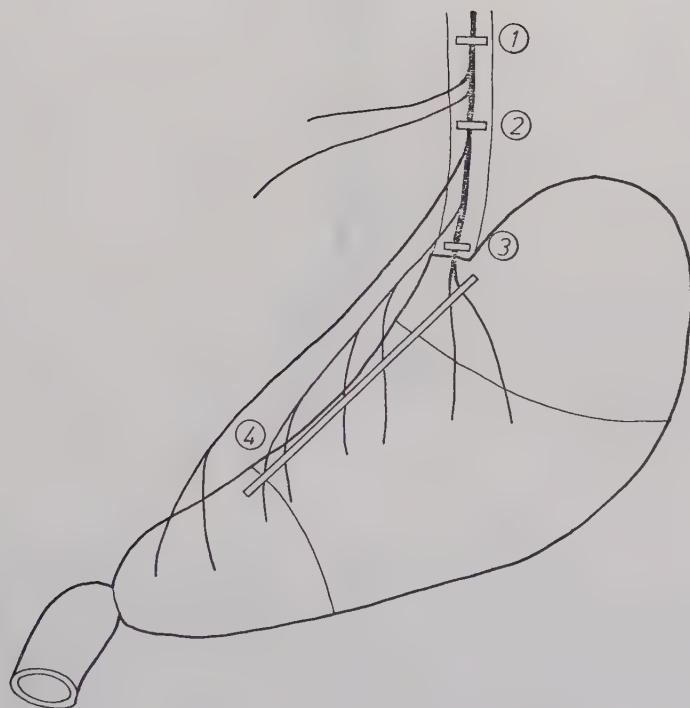


Abb.2: Ventralfläche des Magens

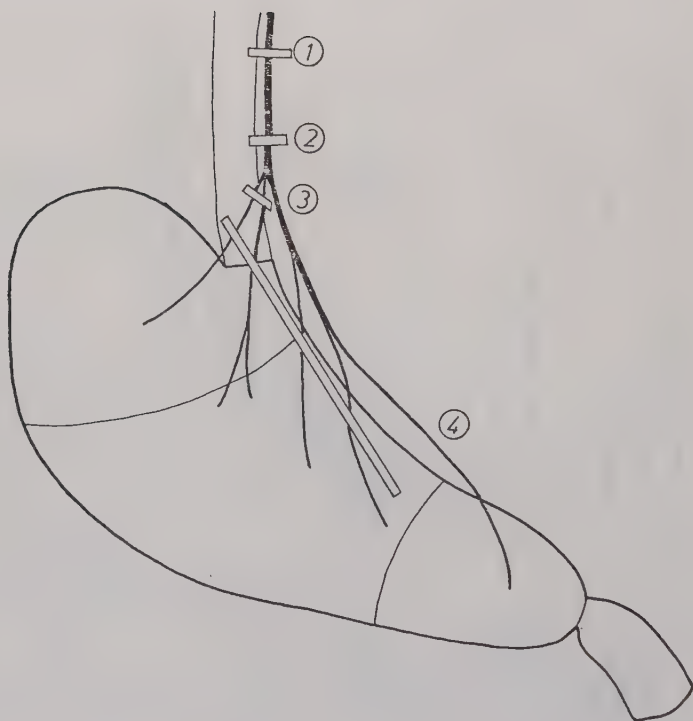


Abb.3: Dorsalfläche des Magens

3. Ergebnistabellen

Kontrollgruppe							
Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$	Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$
1	1,4	1,9	21,56	10	6,5	1,3	413,4
2	3,7	1,5	59,4	11	7,0	1,1	716,8
3	3,0	1,8	58,5	12	4,0	1,2	322,4
4	9,2	1,7	227,24	13	2,2	1,6	68,64
5	5,2	2,0	63,44	14	3,8	2,1	36,82
6	6,8	1,5	269,28	15	8,6	1,5	340,56
7	8,1	1,1	829,44	16	2,8	1,8	54,6
8	3,2	2,0	39,04	17	2,3	1,8	44,85
9	9,5	1,2	765,7	18	4,2	1,5	166,32

SPV mit Pyloroplastik							
Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$	Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$
1	1,4	4,0	0,16	9	6,0	4,0	0,72
2	2,4	3,5	0,93	10	3,0	5,4	0,03
3	2,2	3,7	0,26	11	2,0	5,6	0,02
4	4,0	5,6	0,04	12	3,2	4,0	0,384
5	1,4	5,4	0,014	13	3,0	3,7	1,17
6	1,8	5,8	0,018	14	2,1	4,0	0,252
7	3,1	3,4	0,47	15	2,3	3,6	0,897
8	3,1	4,1	0,372				

SPV nach BAPAT							
Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$	Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$
1	6,5	1,8	126,75	7	3,0	5,5	0,03
2	3,0	3,4	1,17	8	3,0	5,0	0,03
3	3,1	3,6	1,209	9	1,0	6,7	0,01
4	4,0	5,0	0,04	10	4,0	4,5	0,24
5	2,9	2,6	8,845	11	2,4	3,3	1,91
6	3,0	1,7	74,1	12	3,0	3,5	1,17

Trunkuläre Vagotomie mit Pyloroplastik							
Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$	Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$
1	6,8	4,2	8,16	9	8,5	2,6	23,0
2	3,6	1,9	62,64	10	5,8	4,0	0,696
3	9,5	3,0	11,49	11	5,5	2,2	36,5
4	4,4	2,2	35,46	12	9,3	2,5	35,61
5	6,4	3,3	3,2	13	5,2	1,6	162,24
6	10,7	3,3	8,56	14	4,7	1,7	124,08
7	5,0	1,9	101,64	15	2,2	2,2	18,76
8	6,6	2,8	32,7	16	1,7	1,8	30,94

Cimetidine							
Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$	Nr.	Vol.	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$
1	5,3	3,3	4,24	8	3,9	3,4	1,52
2	2,9	3,5	1,13	9	6,2	3,2	4,96
3	3,8	3,4	1,48	10	4,4	3,5	1,71
4	7,4	3,2	5,92	11	4,0	3,4	1,71
5	4,6	3,4	1,79	12	5,1	3,5	1,56
6	5,6	3,5	2,18	13	5,2	3,4	2,018
7	5,0	3,1	4,0	14	4,2	3,4	1,638

Ausgewertete Ergebnisse			
Versuch	Vol.(ml)	pH	$\mu\text{mol}/3\text{h}$
Kontrollgruppe	$5,1 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,07$	$249 \pm 63,42$
SPV + Pypl.	$2,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2$	$0,38 \pm 0,1$
SPV n. BAPAT	$3,2 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,4$	$17,95 \pm 11,6$
TV + Pypl.	$6,0 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,6$	$43,5 \pm 11,7$
Cimetidine	$4,8 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,03$	$2,56 \pm 0,4$

VIII. Literatur

1. Aaland, E., Berstad, A.:
Inhibition of histamine and pentagastrin stimulated gastric secretion by cimetidine in man. In: Cimetidine. Exc.Med. 47, Amsterdam-Oxford, (1978)
2. Ackermann, D.:
Über den bakteriellen Abbau des Histidins.
Hoppe-Seyler's Zeitschr.physiol.Chem. 65, 504-510, (1910)
3. Ash, A.S.F., Schild, H.O.:
Receptors mediating some actions of histamine.
Brit.J.Pharmacol.Chemother. 27, 427-439, (1966)
4. Bauer, H.:
Therapeutisches Prinzip: Vagotomie in Ulcusterapie.
Blum, A.L., Siewert, J.R.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1978)
5. Bauer, H., Anderson, S., Okukubo, J., Kahn, F., Schmidt, G.;
Holle, F.:
Die nichtresezierende Chirurgie beim Gastroduodenal-Ulcus: Pathophysiologische Grundlagen.
Münch.Med.Wschr. 118, 767, (1976)
6. Bapat, R.D., Ferrie, M.M., Joffe, S.N.:
A simple technique for gastric parietal cell vagotomy in the rat.
Experientia 33, 1254, (1977)
7. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Gavellin, C.R.,
Parsons, M.E.:
Definition and antagonism of histamine H₂-receptors.
Nature 236, 385-390 (1972)

3. Borella, I.E.:
The effect of inhibition of vagal activity on the gastric acid secretion induced by pentagastrin, histamine and carbachol in conscious rat.
Exp.Ulcer, Gerhard Witzstrock, Baden-Baden (1975)
9. Celsus:
Of Medicine. Übersetzt von J.Greive, Book IV, Chap.V
London, Wilson & Durham (1956)
10. Chierichetti, S.M., Gaetani, M., Petrin, G.:
Pirenzepine in peptic ulcer.
In: Scand.J.of Gastroent. 14, (57), 7-9, Oslo (1979)
11. Dale, H.H., Laidlaw, P.P.:
The physiological actions of beta-imidazolylethylamine.
J.Physiol. 41, 318-344, London (1910)
12. Dragstedt, L.R., Owens, F.M.:
Supradiaphragmatic section of the vagus nerve in treatment of chronic duodenal ulcer.
Proc.Soc.exp.Biol. 53, 152-154, New York (1943)
13. Emas, S., Swan, K.G., Jakobson, E.D.:
Methods of studying gastric secretion.
In: Handbook of Physiology, Vol.II, 743
Am.Physiol.Soc., Washington (1967)
14. Fritsch, W.P., Schacht, K., Scholten, Th., Jäger, N., Hengels, K.J., Müller, J., Strasser, K.:
Cimetidinwirkung auf die durch intraoperativen Vagusreiz freigesetzte H^+ -Sekretion bei Patienten mit Ulcus duodeni.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 84, (1978)

15. Griffiths, R., Lee, R.M., Taylor, T.C.:
Kinetics of cimetidine in man and experimental animal. In: Cimetidine.
Exc.Med. 38-51, Amsterdam-Oxford (1977)
16. Hellerer, O., Aigner, R., Bauer, H.:
Selektive proximale Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik. Langzeituntersuchungen am Rattenmagen.
Gastroenterology 2, 18 (1980), 74-80
17. Holle, F.:
Spezielle Magen Chirurgie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968
18. Holle, F., Anderson, S.:
Vagotomy, Latest Advances.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974
19. Holle, F.:
The pathophysiological background and standard technique of selective proximal vagotomy and pyloroplasty.
Surg.Gynecol.Obstet. 145, 853 (1977)
20. Holle, F., Holle, G.:
Vagotomy and Pyloroplasty. Latest Advances 1975-1980.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1980
21. Innes, J.R., Nickerson, M.:
Drugs inhibiting the action of acetylcholine on structures innervated by post-ganglionic parasympathic nerves. Antimuscarinic or atropinic drugs.
In: The pharmacological basis of therapeutics, 3rd Ed., Goodman, L.S., Gilman, A. (eds.) pp. 521-545
New York: Macmillan 1965

22. McIntosh, F.C.:
Histamine as normal stimulant of gastric secretion.
Quart.J.exp.Physiol. 28, 87 (1938)
23. Joffe, S.N., Ferrie, M.M.:
Vagotomy and experimental duodenal ulcers.
Acta Hepato-Gastroent. (Stuttg.), 23, 435 (1976)
24. Kaye, M.D.:
Anticholinergic drugs in duodenal ulcer.
Gastroenterology 62, 502-504 (1972)
25. Leading Article:
Anticholinergics and duodenal ulcer.
Lancet 1973, II, 1173
26. Leslie, G.B., Walker, T.F.:
A toxicological profile of cimetidine. In: Cimetidine.
Exc.Med. 24, Amsterdam-Oxford 1977
27. Lewin, M.J.M., Sourmarmon, A., Bonfils, S.:
Receptors for gastrin and histamine in gastric mucosa.
Glass, G.B.J. (ed.), pp. 203-240. Progress in
Gastroenterology, Vol.III, New-York: Grune & Stratton 1977
28. McCarthy, D.M., Peikin, S.R., Lopatin, R.N.,
Crossley, R.J., Harpel, H.S.:
H₂-receptor antagonists in gastric hypersecretory states.
In: Cimetidine. Exc.Med. 153, Amsterdam-Oxford 1978
29. Moore, E.W.:
Determination of pH by the glass electrode:
pH meter calibration for gastric analysis.
Gastroenterology 54, 501-507 (1968)

30. Olbe, L., Schön, I.M., Stenquist, B.:
Vagally stimulated gastric secretion and the effects
of Cimetidine. In: Cimetidine.
Exc.Med. 55, Amsterdam-Oxford 1978
31. Popielski, J.:
Beta-Imidazoyläthylamin und die Organextrakte.
Beta-Imidazoyläthylamin als mächtiger Erreger der
Magendrösen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 178, 214-236 (1920)
32. Sachs, L.:
Statistische Methoden.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972
33. Schröder, D., Ungeheuer, E.:
Ulcus pepticum. Indikation und Abgrenzung der
operativen Behandlung. In: Der Deutsche Arzt 3, 32 (1979)
34. Schwamberger, K.:
Der Effekt der trunkulären und der selektiv gastralen
Vagotomie an der Shay-Ratte.
Akt.Gastrologie 7, 147 (1978)
35. Shay, H., Komarow, S.A., Fels, S.S., Meranze, J.,
Grünstein, S., Siplet, H.:
A simple method for the uniform production of
gastric ulceration in the rat.
Gastroenterology 5, 43 (1945)
36. Tominaga, K.:
Distribution on parietal cells in the antral
mucosa on human stomachs.
Gastroenterology 69, 1201 (1975)

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.H.Bauer für die Überlassung des Themas und die allseits konstruktive Kritik bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.F.Holle bin ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seinem Institut durchführen zu können, zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Dr.O.Hellerer danke ich für die tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Tieroperationen und Betreuung während der Versuche. Sein Rat war mir stets eine wertvolle Hilfe.

IX. Lebenslauf

Ich, Wolfgang S i n n, wurde am 17.10.1949 als erstes Kind des Selbständigen, Helmut Sinn, und seiner Ehefrau, Adelheid geb. Herrmannsdörfer, in Bayreuth geboren.

Von 1957 bis zu unserem Umzug nach Nürnberg 1960 besuchte ich die dortige Volksschule. Nach einer halbjährigen Probezeit am Martin-Behaim-Gymnasium in Nürnberg war ich bis zum Sommer 1961 Schüler der Volksschule am Luther-Platz. Anschließend besuchte ich von 1961 bis 1964 das Dürer-Gymnasium in Nürnberg.

Im August 1964 begann ich eine Lehre als Werkzeugmacher bei der Firma A.u.G.Trinklein, die ich im Februar 1968 mit der Gesellenprüfung abschloß. Während der Ausbildung besuchte ich ab dem 3. Lehrjahr die Berufsaufbauschule in Nürnberg, wo ich 1969 die Fachschulreife erwarb.

Im Oktober 1969 trat ich in das Nürnberg-Kolleg ein und erhielt im März 1972 die Allgemeine Hochschulreife.

In der Zeit vom 2.1. - 10.4.1973 war ich als Wehrpflichtiger bei der Bundeswehr.

Zum Sommersemester 1973 immatrikulierte ich mich an der Universität Göttingen im Fachbereich Medizin. Von dort wechselte ich im Wintersemester 1975/76 an die Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich das Studium am 8.5.1979 mit dem Staatsexamen und der Approbation beendete.

Seit dem 1.12.1979 bin ich als chirurgischer Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Altötting beschäftigt.

